63

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

CONSIDÉRATIONS BIOCHIMIQUES

sur les

ARSENOTHÉRAPIES DE LA SYPHILIS

PAR

MARCEL POMARET

Pharmacien de 1re classe — Interne des Hôpitaux de Paris
Chef du Laboratoire de Chimie de la Clinique de la Faculté à l'Hôpital Saint-Louis
Membre de la Société Chimique de France

Président de Thèse : Monsieur le Professeur JEANSELME

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

1920

67

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

CONSIDÉRATIONS BIOCHIMIQUES

sur les

ARSENOTHÉRAPIES DE LA SYPHILIS

PAR

MARCEL POMARET

Pharmacien de 1re classe — Interne des Hôpitaux de Paris
Chef du Laboratoire de Chimie de la Clinique de la Faculté à l'Hôpital Saint-Louis
Membre de la Société Chimique de France

Président de Thèse : Monsieur le Professeur JEANSELME

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER

Professeurs....	MM .
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BESANÇON.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et Thérapeutique générale.....	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale.....	VAQUEZ.
Pathologie chirurgicale.....	GOSSET.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils.....	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale.....	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.....	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses..	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DELBET. QUENU. LEJARS. HARTMANN.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. COUVELAIRE. BRINDEAU.
Clinique gynécologique.....	J. L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile.....	BROCA (Auguste).
Clinique thérapeutique.....	Albert ROBIN.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	Pierre SEBILEAU.

Agrégés en exercice :

MM.			
ALGLAVE.	GUILLAIN	LOEPER.	ROUSSY.
BRANCA.	LABBÉ Henri.	MOCQUOT.	POUVIERE.
CAMUS.	LAIGNEL-LEVASTINE.	MULON.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	SICARD .
CHAMPY.	LECENE.	OKINCZYC.	TANON.
CHEVASSU.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	TERRIEN.
DESMAREST.	LENORMANT.	RATHERY.	TIFFENEAU.
GOUGEROT.	LEQUEUX.	RETTERER.	VILLARET.
GREGOIRE.	LEREBOULLET.	RIBIERRE.	ZIMMERN.
GUENIOT.	LERI.	RICHAU.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON BEAU-PÈRE M. LE Dr LOUKAITIS.

Que j'unis dans un même sentiment d'affectueuse reconnaissance et de filial attachement.

A MON VÉNÉRÉ MAITRE

M. LE PROFESSEUR JEANSELME,

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES

ET SYPHILITIQUES,

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS,

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR,

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,

Qui a bien voulu nous faire l'insigne honneur de nous confier le Laboratoire de Chimie de la Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques et nous associer à ses travaux.

Qu'il daigne agréer l'hommage de notre gratitude et l'assurance de notre respectueux et plus profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BROCQ,

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS,

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR,

Au premier de mes Maîtres dont nous eûmes, pendant trois ans, l'honneur d'être l'interne en Pharmacie, en témoignage de notre attachement et de notre gratitude pour les hautes marques d'intérêt qu'il a bien voulu nous donner en plusieurs circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GOUGEROT,

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ,

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR, CROIX DE GUERRE,

Avec l'hommage de notre profonde reconnaissance pour les services qu'il nous a rendus et l'amicale bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et avec l'assurance que nous en garderons le meilleur souvenir.

A MM. E. LÉGER,

ANCIEN PHARMACIEN-CHEF DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS,

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,

ET M. SOMMELET,

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE PHARMACIE,

PHARMACIEN-CHEF DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS,

A M. LE Dr TIFFENEAU,

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE PHARMACOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE,

PHARMACIEN-CHEF DE L'HOPITAL BOUCICAUT,

En témoignage de notre vive reconnaissance pour l'intérêt qu'ils nous ont toujours porté et les conseils éclairés qu'ils nous ont prodigués.

Aux Maitres qui m'ont guidé dans mes études

et donné des marques de bienveillance :

Monsieur le Professeur DESGREZ,

Professeur de Chimie Biologique,

M. le Professeur agrégé MAUCLAIRE,

Chirurgien des Hopitaux.

A mon Camarade de Laboratoire,

M. le Dr Marcel BLOCH,

Chef de Laboratoire de la Faculté a l'Hopital

Saint-Louis ;

A MONSIEUR KOHN-ABREST,

Docteur ès-Sciences,

Directeur du Laboratoire de Toxicologie

de la Préfecture de Police

AVANT-PROPOS

Dans ce travail, qui n'est que la continuation des nombreuses recherches de mon Maître, le Professeur Jeanselme et de ses élèves, particulièrement de mon collègue et camarade J.-Ch. Bongrand, tué à l'ennemi, mon prédécesseur auprès de lui, sur la destinée des Arsénobenzènes dans l'organisme, je n'ai fait que suivre une voie toute tracée ; leurs nombreuses publications sur ce sujet représentent un ensemble de faits précis sur le Rhytme de l'élimination de ces corps et leur localisation *in vivo* dont on conçoit tout l'intérêt pratique, eu égard à l'emploi actuel des Chimiothérapies arsenicales dans le traitement de la Syphilis.

La partie biochimique, qui fait l'objet de ce travail, n'est que le modeste complément de leurs recherches toxicologiques.

Commencée au Laboratoire de mon Maître, la présente étude représente bien plus un programme de travail de la question qu'une mise au point qui sera complétée et mieux tirée au clair, du moins nous l'espérons, par les recherches en cours et dont les résultats seront ultérieurement publiés.

PRÉAMBULE

On sait que l'Arsénothérapie de la Syphilis n'a vraiment pris son essor que lorsque les organo-arsenicaux aromatiques sont entrés dans la pratique.

La Synthèse chimique a permis la préparation d'un nombre considérable de ces dérivés et bien qu'à l'heure actuelle elle nous ait amenés plus loin que le « 606 » et le « 914 » vers des dérivés plus complexes, ces derniers, bien qu'intéressants puisqu'ils ouvrent des voies nouvelles, n'ont pas encore suffisamment donné leurs preuves expérimentales pour retenir l'attention des thérapeutes qui, depuis plusieurs années, se fixent dans la pratique aux dérivés « *Arsenoïques* ».

Des deux grandes voies parcourues dans l'Arsénothérapie des « *Spirilloses* » : celles des organo-arsenicaux aromatiques à résidu arsinique $R. — As = O$ ($— OH$ / $— OH$) *(arsenic pentavalent)*, et celle des Arsénoïques, *R — As = As — R. (arsenic trivalent)*, la première est de plus en plus abandonnée, il semble que la thérapeutique s'immobilise sur la seconde et, à juste titre, sous la forme « *Salvarsanique* ».

Sous ce terme générique, je comprends le « *Dioxydiamino-arsenobenzène* » et ses dérivés avec chaînes latérales réductrices et stabilisantes plus ou moins complexes qui, fixées sur la fonction *(NH^2 « Amine »)*

marquent, à mon sens, un progrès uniquement au point de la vue de la technique d'emploi ; je n'attribue aucun rôle « *Euthérapeutique* » aux chaînes latérales ; aucune action spécifique ; leurs avantages se résument donc à leurs propriétés réductrices qui ralentissent l'oxydation de la Base « 606 » — que, de plus, elle solubilisent en liqueur concentrée.

Que ces chaînes fussent du type Formaldehyde sulfinique R — NH - CH^2OSONA, ou Formaldehyde sulfonique R — NH - CH^2O-SOONA, ou phosphinique

$$\begin{matrix} R — NH \\ R — NH \end{matrix} PO - OH,$$

elles doivent être labiles « in vivo » et se libérant alors de la fonction « amine », suivre la destinée propre à chacun de leurs constituants. Si donc ces chaînes se résolvent par un simple processus d'hydrolyse en leurs constituants, manifestement inactifs par eux-mêmes, on retombe, bien que parti de « *Novarsenicaux* » sur la base « *606* » ; il y aurait donc « *Unicité* » dans des thérapeutiques salvarsaniques, simplement différentes par des éléments surajoutés, mais au fond semblables, par leur Base active commune.

Du *point de vue général où je me place*, la destinée de cette dernière (Base « 606 ») retiendra surtout mon attention ; dans les aperçus qui vont s'ouvrir sur son métabolisme, on verra que : soit qu'elle provienne du dichlorhydrate de Dioxy-diamino-arsenobenzène (606), soit de ses dérivés (914 - 1206), etc., les faits sont les mêmes et que, sur ce point particulier de l'étude de ces corps, trois facteurs dominent la situation : à savoir les fonctions : Phénolique (OH), Amine (NH^2) et Arsénoïque, caractéristiques de la Base « 606 », ou « *Diamino arsénophénol* ».

CHAPITRE PREMIER

Du Groupement Actif "Arsénoïque"

(Essai sur son Mécanisme d'Action Thérapeutique)

Je ne retracerai pas comment, à la suite de recherches expérimentales conduites avec une remarquable méthode scientifique, P. Ehrlich s'était fixé aux « *Arsénoïques* » découverts en 1882 par Michaëlis. Considérant que dans les dérivés aromatiques « *Arsiniques* » (l'arsenic pentavalent devait revenir à l'état trivalent par un processus de Réduction, il en vint à un composé à arsenic trivalent, le « *Salvarsan* » qui, de tous ceux étudiés par lui, présentait le meilleur coefficient d'utilisation thérapeutique (Dosis curativa, Dosis Tolerata).

Ce corps (Chlorhydrate de Dioxy-diamino arsenobenzène « 606 », ou Diamino arsénophénol) est caractérisé, au point de vue chimique, par son groupement *R — As ≐ As — R* « *Arsenoïque* », 2 fonctions amines (NH^2) en position ortho, par rapport aux deux oxhydriles phénoliques (OH) ; une telle structure moléculaire (3.3' Diamino - 4 - 4' dioxy-arsenobenzol) représente, dans l'état actuel de l'Arsenothérapie, un « *Optimum* » que rien n'a remplacé jusqu'ici.

Par l'addition du Réducteur Formaldehyde sulfinique ou Monométhylène sulfoxylate, il obtint le Néo Salvar-

san, d'emploi commode, mais se ramenant, quant à ses actions thérapeutiques, à son constituant de Base.

On sait que les Arsénos et novarsénobenzènes sont inactifs *in vitro* sur les spirilles, comment donc expliquer leur action curative manifeste « *in vivo* » ? Quel en est le mécanisme possible ?

Il est utile de rappeler ici que la phase finale de la préparation de ces corps se réalise par l'action de Réducteurs énergiques ; dans leur molécule totale *il n'y a plus rien à réduire*, c'est là un fait, par contre, *très oxydables* in vitro et donnant alors des dérivés très toxiques ; ils ne seront influencés dans l'organisme que :

1° Par des processus d'oxydation portant sur la fonction « Arséno » ; 2° Par des processus de conjugaison pouvant se faire, soit sur les fonctions OH ou NH^2, ou enfin par une désagrégation partielle.

Les transformations chimiques, comme on le voit, se débattent dans le cadre étroit des groupements fonctionnels de la Base « 606 », en discutant leurs rôles respectifs je crois entrer non dans le domaine des hypothèses mais dans celui des « *possibilités chimiques* » ; c'est donc dans cet esprit que je vais essayer d'expliquer le pourquoi de l'action curative de la Base 606.

Si on se représente la constitution du *Benzène Arsénobenzène de* Michaëlis, $C^6 H^5 — As = As — C^6 H^5$, squelette du Salvarsan par rapport à son homologue, le *Diazo-Benzène* $C^6 H^5 — Az = Az — C^6 H^5$, qui introduit dans le sang (1) perd son azote à l'état gazeux, on admet par raisonnement de similitude chimique, la rupture des valences échangées entre les 2 As, ce qui libère les deux

(1) Dr Sigmund Frânkel. — Die Arzneimittel Synthese, 1919, page 191 : Synthesen in organismus.

hexagones benzéniques fondamentaux du « 606 ». Dans ce dernier, l'arsenic n'a, à coup sûr, pas la destinée de l'azote du Diazo-Benzène, s'il était libéré donc métalloïdique et toxique on irait à l'entre de la Chimiothérapie et, à la première expérimentation, les arsenoïques auraient dû être abandonnés.

Ce raisonnement ne m'amène donc qu'à admettre la possibilité de la rupture de la liaison arsenicale qui relie les 2 hexagones, l'arsenic restant fixé au noyau, donc toujours en combinaison organique de toxicité atténuée, ce qu'infirme la grande tolérance de l'organisme à ces médicaments.

La liaison des deux hexagones étant supposée rompue, nous nous trouvons devant deux noyaux aromatiques (amino-phénols) auxquels l'arsenic reste fixé par une valence, ayant donc deux valençes libres pour revenir à l'état trivalent et 4 pour atteindre « *le système d'équilibre pentavalent* ». J'en conclus que cet « As », appendu au noyau Benzénique, avec 4 valençes libres, ne peut subsister dans un tel état d'instabilité chimique, deux systèmes s'offrent à lui pour en sortir :

le Système *trivalent* » *Arsenoxyde* R — As = O
— OH

le Système *Pentavalent* « *Arsinique* R — As = 0
— OH

Il va sans dire que je n'attribue pas une telle destinée « in vivo » à la totalité de la substance injectée, un tel processus passant par l'état « *hypertoxique Arsenoxyde* » ne peut porter que sur une fraction extrêmement faible, pour qu'elle puisse être tolérée par l'organisme ; la majeure partie s'éliminera donc (la tolérance le laisse supposer) sous les formes « *Arsénoïque* » ou « *Arsinique* ». Comment le démontrer ?

Si on suit l'élimination immédiate des arséno — ou Novarseno-Benzènes injectés — on constate par les réactions colorées (1) que, dans les premières mictions, se trouve un noyau aromatique diazotable, donnant le même colorant que la Base « 606 ». La fonction amine est donc toujours à sa place dans la molécule, je n'en conclus pas que les deux hexagones qui caractérisent cette dernière sont restés soudés par les 2 As, car, dans les réactions de diazotation, c'est la position de NH^2 sur l'hexagone qui pourra faire varier la teinte du colorant obtenu par copulation du diazo à un même phénol alcalinisé et non l'état de l'Arsenic (arsenoïque ou arsinique). Si j'avais eu à ma disposition de l'acide amino-oxy-phenyl-arsinique (avec NH^2 en même position que dans la Base « 606 »), j'aurais pu établir une certitude sur ce point ; et, de deux choses l'une, ou j'aurais eu les mêmes colorants qu'avec la Base 606, ou d'autres différemment teintées en copulant leurs diazos à divers phé-

(1) J'ai utilisé la Réaction d'Abelin modifiée de la façon suivante : Le milieu contenant l'amino arsénophénol (Urine par ex 10cc) est additionné de 1cc de nitrite de soude au centième et de 1cc de $SO^4 H^2$ au dixième, on laisse la diazotation se faire cinq minutes à l'obscurité et avec une pipette très effilée, on dépose doucement à la surface un ou deux centimètres cubes d'une solution à un pour cent de Résorcine, dans une mélange de 30 parties d'éther et de 70 d'alcool à 95° (que l'on alcalinise seulement au moment de l'emploi de un cinquième de son volume d'ammoniac). On obtient de la sorte, à la zone de séparation des deux liquides de densités différentes, un anneau rouge cerise très net, alors qu'on pourrait ne rien voir avec la technique d'Abelin (mélange de la solution diazotée à la résorcine en solution dans le carbonate de soude). La réaction telle que je la pratique ne prête nullement à confusion, quelque critique qu'on en puisse faire, avec les diazoréactions que peut donner l'urine normale de par la présence d'urochrome, de dérivés imidazotées ou de dérivés de l'histidine, étudiés par M. O. Furth (Biochen, Zeitsch, p. 269, 1919).

nols ou diphénols. Devant des couleurs différentes (et c'est possible, la molécule 606 ayant un poids moléculaire presque double de l'acide arsinique mentionné), force m'eût été de conclure que j'avais dans les urines la Base « 606 » et non l'acide, ou plutôt le sel sodique (d'un dérivé Amino oxphenyl arsinique), ayant contrôlé la présence de l'As par les méthodes habituelles de la Toxicologie.

Je n'ai pas pu faire cette preuve, n'ayant pas le dérivé arsinique correspondant à une demi-molécule de Salvarsan « l'acide meta-amino-para-oxyphenylarsinique, qui lui donne naissance par une réduction énergique », et je me résume donc en disant que la fraction d'élimination rapide, des arsénobenzènes, celle de passage si l'on peut dire, doit être en majeure partie sous la forme « Arsenoïque » (il s'agit de l'Arséno qu'on retrouve sensiblement intact dans la première et les premières mictions ; la molécule fixée in vivo s'éliminant alors à plus faibles doses, ultérieurement dans les jours qui suivent (4 à 6), les réactions colorées ne permettant plus de la suivre, doit se trouver à l'état arsinique.

Je note, en passant, que l'élimination par la voie urinaire n'est qu'accessoire, par rapport à la voie intestinale prépondérante *(travaux de Frankel, de Navassart, d'Heiden, de Bourget)*, et j'ai pu constater, par expérimentation sur le chien, qu'elle était immédiate par la voie biliaire (1) et considérable par rapport à la voie

(1) M. Pomaret. — L'élimination des Arsenobenzènes. — « La Médecine », Nov. 1920 : Un chien de 10 kilos reçoit 0 gr. 30 de novarsenobenzol en injection intra-veineuse dans la saphène ; de suite, on place une canule dans le cholédoque et la bile est recueillie pendant près d'une heure. Le dosage de l'arsenic dans les 5cc de bile obtenue représente plus d'un centigr. d'arsenobenzol, alors que dans 15cc d'urine récoltés en fin d'expérience on ne décèle que des fractions de milligr. d'arsenic.

urinaire, ce qui complique singulièrement son étude par les réactions colorées, possibles seulement dans ce dernier milieu, la coloration que prennent les pigments biliaires par l'acide azoteux masquant toutes les réactions.

A côté de cette fraction des Arsénos d'élimination rapide, il en est une autre très tardive, celle dont on peut retrouver par l'appareil de Bertrand, après destruction de la matière organique, des traces d'Arsenic, souvent plus de deux mois après la dernière injection, aussi bien dans l'urine, la bile, les tissus, et particulièrement ceux d'origine ectodermique. Cet arsenic, fixé et éliminé à doses infinitésimales, de l'ordre de quelques centièmes de milligramme, est combiné aux éléments tissulaires sous une forme chimique impossible à déterminer, et je pense qu'avant d'arriver à une pareille désintégration, il a dû passer par les stades arsen-oxyde et arsinique. Il faut bien concevoir que cette démolition moléculaire ne se fait pas d'un coup, il est des stades chimiquement possibles et pour l'As arsénoïque, devenu As avec 4 valences libres si une partie de la molécule arséno injectée se scinde, ce ne sont que « *stades arsen-oxyde et arsinique* ».

Comme je le disais plus haut, la molécule « 606 » oxydable et fragile, pour peu qu'elle reste dans l'organisme, doit s'altérer profondément, surtout par ses « As » qui en constituent le pôle réactif, si l'on peut dire, les faits cliniques, m'inclinent à croire qu'ils se transforment, puisque, « in vivo » seulement, ils exercent une action spirillicide. Pour l'expliquer, je me vois obligé de suivre pour le Salvarsan les mêmes raisonnements (mais par mécanisme inverse), qu'Erlich pour l'*Atoxyl*. Si l'on

admet que in vivo ce dernier passe par réduction à l'état Arsenoxyde (l'Atoxyl est un dérivé arsinique réductible), il n'y a pas de raisons pour que la Base « 606 » non réductible mais oxydable ne vienne, elle aussi, à la forme Arsenoxyde. L'organisme oxyde aussi bien qu'il réduit (1) et si l'on admet l'oxydation d'une quantité si infime fut-elle de la Base « 606 » sous la forme arsenoxyde, on a, de ce fait, le pourquoi des heureux effets thérapeutiques.

Si parti de l'atoxyl, ou acide para amino phenyl arsinique, inactif in vitro sur les Trypanosomes, on prépare le « Para amino arsenoxyde », on constate qu'une solution au $\frac{1}{3.000.000}$ de ce dernier est Trypanosomicide et de plus qu'une solution au $\frac{1}{24.000.000}$ retarde l'infection expérimentale de 24 heures (2), j'ajouterai que ce corps, 75 fois plus toxique de l'atoxyl, ne semble devoir tenir son action stérilisante que de sa toxicité.

Devant ces faits, Erhlich crut, à juste titre, devoir rapporter l'action thérapeutique de l'atoxyl, non à ce corps lui-même, mais à son dérivé de réduction (3) qui se formerait in vivo aux dépens d'une faible fraction de la substance injectée et c'est parti de ces considérations qu'il en vint des arsiniques aux arsénoïques ; des vues

(1) Pour Mac Donagh. « La Nouvelle Chimiothérapeutique ». (Presse Médicale, 28 nov. 1918). Les phénomènes d'oxydation et de réduction sont, d'après cet auteur, les bases de la Chimiothérapie ; il cherche, par des techniques particulières, à exagérer in vivo les processus d'oxydation.

(2) Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft, 44, 1267 (1911).

(3) Erhlich. — Pharm. Post, 1908.

théoriques trouvèrent, de ce fait, une réalisation pratique.

Sur le chemin qui sépare l'atoxyl du Salvarsan, on trouve l'acide para oxyphenylarinique 2 2/3 de fois moins toxique que le premier de ces corps, son oxyde correspondant, le para oxyphenylarsenoxyde, l'est alors 173 fois plus ; à l'acide para glycyno phenylarsinique (10 fois moins toxique que l'atoxyl, correspond un arsenoxyde cinq fois plus toxique), on voit donc le système arsenoxyde (As Trivalent) apporter avec lui la toxicité, mais aussi l'activité parasiticide ; rien ne s'oppose donc à admettre pour les « Arsenoïques » un raisonnement inverse de celui d'Erhlich, pour les « Arsiniques ». Les processus d'oxydation et de réduction se balancent dans l'organisme (1), les arsiniques réductibles tendant vers le système « *arsenoxyde* », par réduction et les « *Arsenoïques* » oxydables faisant de même par oxydation. Par ce dernier mécanisme, une molécule de « 606 » se transformerait en deux d'oxy-meta-amino-phenyl-arsenoxyde très toxique mais spirillicide. C'est pour en éviter la formation qu'Erhlich avait préparé le néosalvarsan dans lequel la chaîne latérale réductrice inhibe le processus d'oxydation : provisoirement du reste « in vivo », et en fin de compte ce corps agit comme la Base « 606 ».

Je ne reviens pas sur ce que je disais tout à l'heure, à savoir qu'il n'est possible d'admettre une telle transformation par oxydation aboutissant à des dérivés spirillicides mais toxiques que pour une très faible partie de la substance injectée ; il y a donc lieu de bien distinguer la fraction des arseno ou novarsenobenzènes qui passe

(1) E. Lambling. — Précis de Biochimie, 1919, p. 132 : « On saisit côte à côte dans la cellule les lieux d'oxydation et de réduction. »

vite et sans changement de celle qui se fixe et s'élimine lentement à l'état de traces et qui doit être la fraction thérapeutique spirillicide par oxydation.

Convient-il de faire intervenir ici les Arséno-Cepteurs pour l'As trivalent (cas des Arsenoxydes — As = O) qui se trouveraient, suivant les vues théoriques d'Erhlich, dans les constituants protoplasmiques du Tréponème ? Une telle conception de la question nous expliquerait alors que, non lésés par l'Arsénoïque, mais l'ayant fixé, ne serait-ce qu'en très faible quantité, celle-ci passant à l'état d'Arsenoxyde exercerait alors, sous cette forme, son action spiriliocide propre relevant d'une toxicité plus parasitotrope qu'organotrope ?

Une telle conception des faits, bien que théorique, paraît logique ; je n'ai pas de renseignements sur l'activité spirillicide du meta amino para oxyphenyl arsenoxyde (correspondant au 606) et 20 fois plus toxique que ce dernier, mais je n'ai aucune raison de ne pas le considérer, vu son architecture moléculaire, comme au moins tout aussi actif sinon plus de par la position plus euthérapeutique de NH^2 (Erhlich) que le paraamino phenyl arsenoxyde correspondant à l'atoxyl, spirillicide comme je le disais au $\frac{1}{3.000.000}$; admettons pour lui ce chiffre et nous voyons que la dose stérilisante « in vitro » se ramène au rapport : $\frac{0,000033,}{100}$ soit 33 centièmes de milligr. pour 100 kgr. de milieu ; devant ces chiffres, on est vivement impressionné de constater une action à un tel taux de dilution, il faut incontestablement une « *toxicité élective* » considérable pour le parasite, aucune serothérapie antitoxique ne réalise une pareille action et, seuls, les phénomènes de « *catalyse* » permettent de

concevoir une telle *disproportion de masse, entre la substance active et la matière influencée.*

Devant des actions pareilles : « *Parasitotropisme électif* » est un terme dont on comprend toute la valeur. Ce n'est pas à dire que je compare en quoi que ce soit l'action qu'une telle substance peut exercer « in vitro » à celle qu'elle est susceptible de produire aux mêmes doses dans un organisme infecté, assurément non ; les formules mathématiques trouvent rarement leur application en biologie ; il n'en reste pas moins que, devant une activité aussi formidable, sachant que la Base « 606 », qu'elle vienne du Salvarsan ou de ses dérivés, peut, en s'oxydant, passer au stade arsenoxyde, on se demande, comme il n'en faut qu'une fraction extrêmement faible, si ce n'est pas à ce dérivé qu'il faut attribuer l'action thérapeutique de ces médications ; je ne le conçois guère autrement.

On m'objectera : pourquoi, au lieu des Arsénoïques, ne pas employer les arsenoxydes correspondants, à des taux extrêmement faibles, puisque très toxiques ? Cet argument n'a qu'une valeur apparente, si l'on se représente les obstacles qui s'opposeraient alors à l'atteinte du parasite par le médicament ; on ne voit pas comment, à une dilution pareille, dans un milieu colloïdal complexe, il pourrait s'accrocher à lui avec tous les chimiocepteurs que la plus puissante imagination pourrait supposer. De plus, dans ces conditions de dilution, la transformation par oxydation de l'arsenoxyde en composé à reste arsinique serait in vivo probablement immédiate et l'on sait que ces derniers sont moins actifs que les Arsenoïques, d'où, d'après mes vues de la question et même en admettant une réduction secondaire de l' « Arsini-

que », je pourrais, vu la différence des résultats cliniques, et en mettant l'activité thérapeutique sur le compte du système arsenoxyde, conclure que l'organisme arrive plus facilement à cet état en partant des Arsenoïques que des Arsiniques, pour les organo-arsenicaux, les processus d'oxydation l'emporteraient sur ceux de réduction, il en serait là comme au « *laboratoire de Chimie pure où il est plus facile d'oxyder un Arsenoïque que de réduire un arsinique* ».

De plus, par l'emploi forcément à très faibles doses d'arsenoxyde revenant à l'état arsinique, on ne disposerait par action secondaire que d'un corps moins actif que le « 606 » et, dans ces conditions de dilution, le résultat thérapeutique serait forcément nul.

Comme on le voit, je me représente l'activité thérapeutique, comme intimement liée à une activité toxique, treponémicide ; de l'énorme quantité d'Arsénoïques injectés, une très faible fraction passant à l'état arsenoxyde directement sur le parasite, agirait par sa toxicité et suffirait pour expliquer l'action stérilisante, « *le corpora non agunt nisi fixita* » d'Erhlich et de toute l'innombrable classe de composés susceptibles de revenir à cet état, les arsénos et novarsenobenzènes représentent, pour l'heure présente, l'optimum thérapeutique à notre disposition en matière d'arsénothérapie de la Syphilis, l'arsenic organique trivalent l'emporte sans conteste sur l'Arsenic organique pentavalent ; les faits cliniques le prouvent et, ceci dit de l'Arsenic et de ses transformations dans la molécule « 606 », je passe aux deux autres groupements fonctionnels qui la caractérisent : L'oxydrile phénolique (OH) et la fonction amine (NH^2) lui conférant le premier le caractère « acide » et la deuxième des propriétés « Basiques ».

Je passe rapidement sur cette dernière qui reste avant tout un groupe fonctionnel indispensable « *euthérapeutique* », autant par lui-même que par la position qu'il occupe sur le noyau benzénique, conférant aux « *Arsénoïques* » *et aux* « *Arsiniques* » *leur spécifité* ; je n'insiste pas sur ces questions qui ont été fort bien tirées au clair par les chimiothérapeutes.

Pour Mouneyrat (1) :

Grâce à son caractère basique, le 606 ne demande qu'à se fixer sur les tissus dont les cellules ont les éléments acides nécessaires pour saturer ses deux fonctions basiques aminogènes (NH^2). Or, parmi ces tissus, ce sont précisément les tissus nerveux, riches en composés nucléiniques, qui sont les plus aptes à saturer ces fonctions. L'arséno, grâce à ses deux groupements basiques NH^2, est pour ainsi dire harponné par la cellule nerveuse ».

Je dois dire que je ne partage pas cette manière de voir le rôle de l'aminogène, pas plus que je ne considère l'Arséno comme neurotrope. Les nombreuses recherches toxicologiques, accumulées depuis les expériences de Mouneyrat, notamment par le Pr Jeanselme et ses élèves et portant non sur des lapins mais sur des individus soumis à des thérapeutiques salvarsaniques (2), ne sem-

---

(1) Dr A. Mouneyrat. — De la toxicité du Dioxydiaminoarsenobenzol (Journal de Médecine Interne, 10 février 1912).

(2) Pr Jeanselme et R. Bertrand: — Note sur la recherche de l'arsenic dans les organes d'une chèvre salvarsanisée (1er Congrès Intern. de Pathologie comparée. Paris, octobre 1912).

Pr Jeanselme, Vernes, Bertrand et N. Bloch. — Des localisations de l'arsenic dans les viscères après injection de 606. (Presse Médicale, n° 86, 1913).

Le Traitement de la Syphilis par le « 606 », Pr Jeanselme. (Monographies cliniques, n° 72).

blent pas le montrer, loin de là, de même que leurs succès problématiques dans les neuro-syphilis ; « il semble qu'il y ait *chimiotaxie négative* entre la forme sous laquelle les thérapeutiques salvarsaniques diffusent dans l'organisme (complexe colloïdal d'absorption avec les protéines du sang) et les lipoïdes qui semblent lui opposer une barrière. S'il en était autrement, les résultats thérapeutiques dans les neuro-syphilis seraient certainement tout autres. Elles sont donc loin d'avoir une électivité particulière pour le tissu nerveux, au contraire (1), surtout si l'on examine impartialement les travaux toxicologiques récents de MM. Sicard et Kohn-Abrest qui embrassent un grand nombre de cas.

Je n'insiste pas plus sur cette fonction amine, dont il sera parlé par la suite, pour aborder, longuement cette fois, les actions biologiques relevant de la fonction phénol et qui se présentent à nous d'une manière plus objective.

J. Mac Intosh et P. Fildes (Proc. Roy. Soc., T. 88, 12, 1914. Analyse in : Bull. Soc. Chim. Fr., T. 18, 366, 1915). — On n'a pu trouver l'arsenic dans le cerveau de l'homme et des animaux après injections intraveineuses de salvarsan et de néo-salvarsan fréquemment répétées, etc....).

CHAPITRE II

Des Actions Biochimiques
RELEVANT DE LA PHÉNOLICITÉ
des THÉRAPEUTIQUES SALVARSANIQUES

La seule présence de *l'oxydrile phénolique (OH)* dans les arsenobenzènes devrait les faire désigner « *Arséno-phénols* ». Le rôle biologique de cette fonction est considérable, surtout lorsque les thérapeutiques salvarsaniques sont pratiquées par la voie intra-veineuse. Dans le « Salvarsan », la fonction phénol jouit d'une des propriétés des phénols en général : celle de précipiter les albumines de leur solution (1), propriété utilisée dans divers réactifs (Mehu, Esbach).

Le « 606 », l'Arsénobenzol (dichlorhydrate de Dioxy-diamino arsenobenzène) donnent, avec l'eau des solutions acides, de par l'acidité des deux HCL fixées aux NH^2 ; ces solutions ne sont utilisées en thérapeutique qu'après alcalinisation à la soude et dilution dans l'eau. Il faut, théoriquement, 4 molécules de soude pour une de « 606 », deux transformant les HCL en NACL et les deux autres les deux OH en ONA, ce qui donne « *en liqueur concentrée* » *le diamino-arsénophénate de soude*.

(1) La première mention sur les propriétés coagulantes du Salvarsan que j'ai notée, est de M. Javillier (Hectine et 606). Bulletin des Sc. Pharm., 1910, p. 663.

En liqueur *étendue*, telle que celle employée en clinique, il n'en est plus de même ; on a dans la solution un mélange d'OH, d'ONA et de soude. « *Le Para 606* » (1) de G. Milian, par suite de phénomènes de *dissociation hydrolytique* perturbant cette neutralisation qui, pour être réalisée dans le sens physico-chimique du mot, devrait dépasser de 54 % la quantité de soude théoriquement nécessaire (2).

Une telle alcalinisation n'est pas cliniquement utilisable et pratiquement, je crois, l'excès de soude n'a jamais dépassé 30 %. De telles solutions ayant des OH libres gardent leurs propriétés coagulantes, voyons comment elles vont s'exercer dans le sang, ou plus exactement le Sérum.

Deux cas sont à considérer :

Celui de la solution biacide (dichlorhydrate de la Base) ;

Celui de la solution bialcaline et même hyperalcaline (*Arsenophénate théorique*).

Solution biacide

En solution biacide, la fonction phénol reste libre et, de ce fait, coagulante ; il suffit d'en verser quelques

(1) G. Milian. — Les morts du « 606 ». Paris Médical, 2 mars 1912.

(2) M. J.-Ch. Bougraud. — Sur la neutralisation des solutions de chlorhydrate de Dioxydiaminoarsénobenzène. Journal Ph. et Ch., 16 janvier 1913. De l'étude de la neutralisation par la méthode des résistances électriques. Il résulte que dans les conditions de dilution signalées, il faut pour transformer intégralement en sel disodique, une quantité de salvarsan donnée, une quantité de soude supérieure de 54 % à la quantité théorique.

J.-Ch. Bongrand. — Etude sur la dissociation hydrolytique et détermination physico-chimique du point de neutralisation des diphénols par la cryoscopie et la méthode des résistances électriques. Revue de Chimie appliquée, 1912.

gouttes sur du sérum, ou toute autre liqueur albumineuse, pour s'en rendre compte et obtenir un précipité. La sensibilité de cette réaction est telle, qu'il suffit de peu de solution biacide à 1 % pour troubler une dilution de sérum dans l'eau physiologique, titrant même moins de 0 gr. 25 d'albumines par litre.

Injectées dans le sang, ces solutions acides présentent ce que Fleig (1) appelait « *nocuité d'ordre mécanique* » relevant, non de l'acidité chlorhydrique qui est trop faible pour pouvoir être toxique (elle se sature, du reste, par le CO^3 NAH sanguin) et produire une précipitation quelconque des éléments du sérum. C'est surtout par l'hémolyse que se traduit l'action de l'acidité chlorhydrique ; pour Fleig :

La fonction la plus immédiatement toxique du salversan en solution acide concentrée est la fonction phénolique OH, dont l'action coagulante sur les albuminoïdes du sang, a pour conséquence une nocuité mécanique, nocuité à effet immédiat, qui prime la toxicité du complexe arsénophore proprement dit. La toxicité est due, non à l'acidité, mais à la « *Phénolicité* ».

De même que « in vitro », la solution acide de « 606 » introduite dans le sang s'y comporte comme un réacti (2) précipitant des albumines, aboutissant à la formation d'un complexe colloïdal « *Proteino-arsenophénolique* » ; de ce fait, elle y détermine une perturbation d'ordre physico-chimique, une « *Colloïdoclasie* ».

L'ordre de grandeur des particules colloïdalisées sera réglé par plusieurs facteurs : Concentration de la solution injectée, vitesse de l'injection, acidité de la solution, viscosité sanguine. Il est clair qu'une solution sera

(1) Dr Ch. Fleig. — La Toxicité du Salvarsan, page 72.

(2) L'acidité chlorhydrique remplace l'acidité citrique qui se trouve à 2 % dans le Réactif d'Esbach.

d'autant plus coagulante qu'elle sera plus concentrée, plus acide et plus rapidement injectée.

SOLUTION HYPERALCALINE

Avec les solutions de Salvarsan hyperale alcanisées à 17 % et même plus (solution à 1 % dans l'eau distillée ou le sérum physiologique), les phénomènes de coagulation sont du même ordre qu'avec la solution biacide, mais considérablement atténués. Comme on le sait, les (OH) ne sont que théoriquement alcalinisés et leur action coagulante s'exerce encore, bien que inhibée en partie par la soude libre de la solution qui est un solvant du précipité : elle ne disparaît complètement in vitro qu'à environ 54 % d'excès de soude.

Ces conditions ne pouvant se réaliser en clinique par suite de l'intolérance des veines, les solutions utilisées en pratique restent toujours sinon coagulantes, du moins précipitantes (1).

Il va sans dire que dans leurs actions immédiates sur les éléments protéiniques du sang, on ne saurait comparer la solution alcaline à la solution acide.

La première est, si l'on peut dire, moins « *hémoclasique* » que la seconde ; l'effet par premier contact de la Phénolicité, bloquée en partie et inhibée par l'alcali, ne s'exercera sur les albumines que secondairement, lorsque les dérivés monossodiques (ONA) et l'alcali libre

(1) Le Salvarsan Natrium (1206) — diaminoarsenophénate de soude — est un « 606 » dont les OH ont été stabilisés en ONA par un artifice de Laboratoire. On l'emploie comme le 914. Sa phénolicité bloquée, lorsqu'il est à l'état pulvérulent, ne l'est plus dès qu'on le met en solution (dissociation hydrolytique) ; cette dernière bien que très alcaline au tournesol, n'en garde pas moins un pouvoir précipitant pour les albumines.

auront été saturés par l'acidité sanguine, après brassage et dilution dans le milieu intérieur ; on conçoit donc, dans ces conditions, qu'il se produise une colloïdalisation du complexe proteino-arsénophenolique qui ne ressemble en rien aux particules floculées que peut provoquer l'injection acide coagulante.

Je viens de parler d'*acidité sanguine ;* une telle conception des propriétés du sang mérite qu'on la définisse clairement, car ce milieu complexe, étudié par la méthode électrométrique est neutre et, bien que se montrant alcalin au tournesol, contient des acides libres.

Dire, en adoptant l'opinion classique, que le sang normal est alcalin, cela signifie simplement qu'il fait virer au bleu de par son bicarbonate de soude, la teinture de tournesol, sel de fonction chimique acide (carbonate acide de sodium), de même que ses phosphates monométalliques « deux fois acides », le CO^3 NAH lui confère, non de l'*alcalinité*, mais de la « *basicité* », devant des acides plus forts que CO^2.

Pour les auteurs qui considèrent le sang comme acide:

(1) Le sang est, en résumé, un mélange très complexe dans lequel les sels non saturés et les acides carbonique, lactique, urique, sulfurique, oxybutyrique, etc., nagent en liberté.

Or, quand dans un mélange de sels divers, l'un d'eux est acide; quand il y a un seul acide libre même, c'est que toutes bases sont saturées : c'est que le mélange est acide.

Le sang est donc un liquide de fonction chimique acide.

---

(1) J. Gautrelet. — Les pigments respiratoires et leurs rapports avec l'alcalinité apparents du milieu intérieur page 40).

J. Gautrelet, de même que R. Drouin (1), distingue :

L' « alcalinité apparente » du sang due aux bicarbonates et aux phosphates, et l' « *acidité réelle* » du sang, acidité qu'on peut appeler respiratoire étant surtout liée à l'excès du CO_2.

Je n'analyse pas plus ces propriétés du sang, que j'ai cependant tenu à préciser, car dans cette question des arsenobenzènes il se comporte comme « *basique et acide* ». En présence de ces derniers corps, les faits se ramèneront donc à ceci : soit que l'on emploie le *Dichlorhydrate de diamino arsénophénol (solution acide)*, soit les solutions hyperalcalines utilisées en clinique (*diamino arsénophénate de soude*, sel théorique), la Base « 606 » colloïdalisera dans le sang à l'état de complexe « *Protéino-arsenophénolique* », dont l'ordre de grandeur des particules sera fonction de l'acidité. Dans un cas comme dans l'autre, la formation de ce complexe relève de la « *Phénolicité* » et de « *l'acidité* » du milieu ; dans le premier (solution acide), l'acidité dichlorhydrique du produit, apportant et au delà, ce dernier facteur sera ensuite neutralisée par le CO^3 NAH du sang (fonctionnant alors comme basique) ; dans le second (solutions alcalines), l'alcali en excès et celui des (ONA) sera absorbé par les acides libres du sang, tous d'une acidité, d'une affinité thermo-chimique plus fortes que l'acidité phénolique : *Acide carbonique*, etc..., sels minéraux à fonction acide, carbonates et phosphates monométalliques, albuminoïdes agissant comme acides faibles.

Dans les deux cas, comme on le voit, le résultat final, mais à des temps différents, est le même ; on retombe

(1). René Drouin. — Thèse Dt Méd., 1892 : Hémo-alcalimétrie, Hémo-acidimétrie. Etudes des variations de la réaction alcaline et de l'acidité réelle du sang dans les conditions physiologiques et pathologiques.

toujours sur la base « *Diamino arsenophéonl* » que sa phénolicité accroche aux albuminoïdes en un complexe d' « *adsorption* ».

Si, pour bien fixer les choses, on prend du sérum sanguin et qu'on l'additionne de la solution acide de « 606 » (solution au centième), (on se rappelle que l'acidité chlorhydrique est trop faible pour modifier de façon apparente les albumines), on observe d'abord la formation d'un louche ; puis, par une nouvelle addition de solution de « 606 », d'un précipité jaunâtre ; de même, en laissant tomber la solution albumineuse dans celle de « 606 » acide, on la voit précipiter en jaune clair et gagner le fond du tube.

On peut recommencer ces expériences avec des solutions d'albumine d'œuf exemptes de sels minéraux par dialyse, les résultats seront les mêmes (1).

Ces précipités, isolés par centrifugation et mis en suspension dans l'eau, se dissolvent par addition de traces d'acides ou d'alcalis dilués, une nouvelle addition

(1) Danysz. — Les propriétés physicochimiques des produits du groupe des Arsénobenzènes. Leurs transformations dans l'organisme. (Annales de l'Institut Pasteur, 31, 1917). Cet auteur dans des recherches du même ordre, y voit des précipitations relevant de réactions entre les Arsénos et les gaz et sels contenus dans le sang, et ne fait point intervenir les albumines. In vitro, je ne conteste pas ces expériences, les « Arsénos » ayant de nombreuses incompatibilités avec les sels acides (notamment le biphosphate de chaux), mais ce dernier se trouvant en quantité très faible dans le sang, son action se réduit alors à rien, comparée aux réactions qui s'établissent entre la phénocilité des arsenobenzènes et les albumines de ce milieu, réactions qui se réalisent du reste in vitro en l'absence de tout gaz ou sels précipitant les Arsénos les conditions de l'expérience restant : Solution acide de 606 à 1 % et albumine pure en solution dans l'eau à 9/1000e de Nael.

d'acide les précipite à nouveau, (dans la liqueur acide, c'est la base « 606 » qui reprécipite et dans la liqueur alcaline le complexe) qui précipite également par addition d'alcali à la liqueur acide. On peut recommencer indéfiniment, en opérant avec précaution, ces dissolutions et précipitations successives. Que signifient ces faits ?

Examinés à la lumière de recherches récentes sur les propriétés physico-chimiques des complexes colloïdaux, ils confirment pleinement mes idées de la « *Colloïdalisation protéinique* » du Salvarsan. En effet, Stodel (1), étudiant les réactions de précipitation et de redissolution des colloïdes organiques, dit à ce sujet :

« Le pouvoir solvant des acides et des alcalis est du même ordre de grandeur que leur avidité chimique, Melamby en déduit qu'il y a formation d'une combinaison chimique acide ou alcali-globuline. »

Dans le cas du complexe protéino-arsenophénolique étudié, les phénomènes de dissolution et de précipitation successifs relèvent de variations du signe électrique dues à ce fait que les albumines *(colloïdes négatifs)* sont capables d'adsorber des acides et des bases ; l'action de ces derniers réactifs en faisant varier le signe électrique, quand celui-ci sera opposé à celui de la Base 606 adsorbée, se comportant comme un électrolyte, si tant est qu'on doive la considérer comme telle, il y aura précipitation ; dans le cas contraire, dissolution ; le Salvarsan se dissolvant du reste aussi bien dans les acides par fixation de ces derniers sur les fonctions amines que dans les alcalis, grâce à sa phénolicité. Il se comporte, à cet unique point de vue, comme les albumines qui donnent à la fois des « *acides et des alcalis-albumines* », ce

qui fait que ces deux éléments, 606 et albumine, à la fois basiques et acides, donneront par *adsorption* un complexe colloïdal, lorsqu'ils seront de charge électrique opposée.

Ces faits rentrent dans le cadre de ceux étudiés et décrits dans une longue suite de communications à la Société de Biologie par MM. *Mayer, Terroine et Schaeffer*, au sujet des propriétés des complexes colloïdaux d'adsorption albuminoïdiques, et de plus, si l'on songe que plus de 60 % de l'ensemble des matières organiques qui composent le corps humain, est représenté par des « colloïdes », on en arrive à concevoir, surtout au point de vue pathologique, que les actions premières de la Base « 606 » adsorbée par les protéiques se ramène dans son *premier contact* avec la matière vivante à une réaction de « *colloïdes sur colloïdes* ».

Je ne suis du reste pas le premier à penser que la forme colloïdale que prennent initialement ces médications dans l'organisme doit être pour quelque chose en Chimiothérapie, voici ce que je trouve dans l'analyse d'un travail récent (1) :

« La plupart des substances qui entrent dans la composition de l'organisme animal étant des matières colloïdales, le mécanisme de beaucoup de phénomènes organiques s'explique d'après les propriétés caractéristiques des systèmes dispersés (colloïdes), l'auteur essaie de donner du même point de vue, l'explication du rôle des médicaments chimiques et des agents immunisants. Voici ses principales conclusions :

1° Les Bactéries dans leur relation aux Electrolytes et à la Cataphorèse peuvent être considérées comme des dispersions gros-

(1) Phénomènes d'adsorption dans la chimiothérapie et dans l'immunisation. N. Andréief (Journ. Soc. phy. chim. Russe, t. 48, 3. 1916. (Analysé par A. Corvisy in Bulletin Soc. Chim. France, n° 1, 1918).

sières, des types suspensionnel, émulsionnel ou intermédiaire, ayant dans la plupart des cas une charge négative. Les protozoaires, comme la plupart des amibes, prennent par l'action du courant une charge positive.

2° Comme les préparations arsenicales d'Ehrlich, qui ont l'arsenic dans l'Anion, agissent sur les Protozoaïres et non sur les infections bactériennes, tandis que les préparations qui agissent sur ces dernières sont celles dont le Cation est vénéneux, il en résulte que c'est le phénomène de l'adsorption électrique qui est à la base de la *Chimiothérapie*. .

Je ne suis pas jusqu'au bout cet auteur dans ses vues particulières sur le mode d'action des thérapeutiques salvarsaniques. C'est bien un fait, elles colloïdalisent avec les albumines du sujet injecté, et c'est bien sous cette forme qu'elles s'offrent aux leucocytes, aux tissus et aux parasites, mais ne pouvant les suivre dans ce métabolisme, je considère surtout cette colloïdalisation comme « *initialement dysthérapeutique* », comme élément *perturbateur de l'équilibre physico-chimique humoral*, l'action thérapeutique réelle relevant de la toxicité et de l'électivité des arsenoxydes, formés sur la « Base 606 » libérée de son complexe protéinique par un mécanisme qui reste problématique.

Voyons maintenant comment se comporte la phénolicité des novarsénobenzènes, en prenant comme type le *Diamino arsénéphénol formaldehyde sulfoxylate de soude, ou « 914 »*.

Phénolicité des Novarsénobenzènes

Pour des raisons d'ordre physico-chimiques, la phénolicité de ces dérivés, comparée à celle de la « *Base 606* », est considérablement atténuée ; dans les dérivés aromatiques à fonction phénol, l'acidité phénolique augmente ou diminue par l'adjonction au noyau benzéni-

que, d'autres fonctions conférant le caractère acide (NO^2) ou basique (NH^2), l'acidité phénolique de l'acide picrique (Trinitrophénol) est plus marquée que celle du Dinitrophénol. L'amino dinitrophénol est déjà moins acide et se combinera aussi bien aux bases par son (OH), qu'aux acides par son (NH^2), tout comme le « 606 ».

Dans le « 914 », l'acidité phénolique de la Base « 606 » se trouve inhibée « *en milieu neutre ou alcalin* » par la chaîne latérale « *Formaldehyde sulfoxylate* », elle n'est pas coagulante, mais retrouve ses propriétés colloïdalisantes pour peu que soit acide le milieu dans lequel elle se trouvera en présence d'albumines. De par son acidité, le sang réalise ces conditions et l'injection de « 914 » aboutit comme celle de « 606 » hyperalcalin à la formation d'un complexe Proteino-novarsénophénolique, par un mécanisme légèrement différent et dont on pourra se rendre compte par l'expérience ci-après :

Si on prend 100^{cc}, par exemple, de serum sanguin limpide, clair, provenant d'une saignée récente et qu'on l'additionne brusquement (1) de 1 gr. de « 914 » dissous dans aussi peu d'eau que possible, après avoir homogénéisé par agitation, on observe au bout de quelques instants la formation d'un louche et puis d'un trouble atteignant, en un temps plus ou moins long suivant les

(1) Dans d'autres conditions de dilution ou de mélange, on pourrait ne rien observer et rester devant un serum parfaitement limpide. Ce fait n'aurait rien d'exceptionnel, voici ce que dit : É. Lambling, loco citato, page 45 en parlant des conditions de précipitation des colloïdes : Il est intéressant de noter qu'une quantité de sel, qui, ajoutée d'un coup à une solution colloïdale, provoque la précipitation totale du colloïde, reste sans action, lorsqu'elle est ajoutée lentement et à petites doses successives, comme si le colloïde s'habituait à l'action de l'électrolyte.

sérums (quelques minutes), son intensité maximum. Si on abandonne le tout 24 heures au repos, un précipité sédimente ; ce dernier, isolé par décantation ou centrifugation, présente les mêmes caractères de solubilité et de précipitation de ses solutions que celui obtenu dans des conditions semblables avec le « 606 ». Si on additionne la liqueur claire décantée d'une trace d'acide faible (1) CO^2 dissous, par exemple (Eau de Seltz), on détermine à nouveau une précipitation du même ordre (2) ; les mêmes faits pourront, de plus, s'observer d'une autre manière.

En répartissant, dans une suite de tubes à hémolyse, 1 ou 2^{cc} de divers sérums parfaitement limpides et qu'on y dépose en surface avec beaucoup de délicatesse à l'aide d'une pipette très effilée, 1^{cc} environ d'une solution de « 914 » au 1/100^{me} (solution aqueuse neutre), et en opérant de telle sorte que les deux liquides ne se mélangent pas, on observe, au bout de quelques minutes, la *formation d'un disque opaque* d'intensité variable avec chaque sérum ; par agitation des tubes, tout disparaît.

Si on répète la même expérience avec les mêmes sérum chauffés à 56° au bain-marie comme pour l'inactivation, on n'observe rien, la plupart du temps ; il n'y a plus de zone opaque à la limite de séparation des liquides ou, si elle existe, elle est extrêmement faible,

---

(1) Acides citriques, tartrique ou solutions aqueuses à 2 %, gaz carbonique dissous, sans action sur la solution aqueuse de 914 qui précipite par les acides minéraux, par rupture de la chaîne latérale d'avec le noyau.

(2) Ce qui démontre que in vitro, l'adsorption initiale n'est que partielle.

et si dans ces derniers tubes, aussi bien que dans les précédents, on ajoute au sérum avec une pipette très effilée pour ne point mélanger les liquides, une trace de CO^2 dissous, on observe cette fois non un trouble mais une « *précipitation immédiate* » qui gagne le fond du tube.

Enfin, une solution de « 914 » au centième, additionnée de 1/4 de son volume d'eau de seltz, trouble nettement des solutions d'albumine, au millième, de plus, avec le soluté : 914, 1 gr. ; acide tartrique ou citrique, 2 gr. ; eau distillée, 100 gr., on aura une réactif du même ordre que celui d'Esbach, qui troublera franchement des solutions albumineuses à 0 gr. 25 pour mille. Les dérivés formaldéhyde sulfonique (avec chaîne NH-$CH^2OSOONA$, donnant des solutions acides, au moins ceux que j'ai eu entre les mains), dans l'eau distillée, rendent inutile l'addition d'un acide organique pour que l'on puisse obtenir la précipitation des liqueurs albumineuses à 0,25 pour mille.

Que signifient ces faits ? Comme on le voit, la fonction phénol du « 914 » possède *en milieu acide* des propriétés analogues à celles de la solution alcaline de « 606 » et, dans les deux cas, les phénomènes de précipitation par adsorption sont sous la dépendance des facteurs « *phénolicité et acidité* » du milieu réactionnel. Laissons de côté l'influence des acides organiques faibles (citrique à 2 %, etc.) pour ne considérer que le rôle de CO^2, ou plus exactement CO^3H^2, puisque nous l'employons en solution ; comme les expériences le montrent, il suffit à lui seul et à très faibles doses à réactiver la « Phénolicité » et à déterminer la précipitation du complexe *Proteino-novarsenophénolique ;* choisi à des-

sein, parce qu'il se trouve à l'état libre dans le sang, il y synthétise en quelque sorte l'acidité de ce milieu et doit s'y comporter comme in vitro, ainsi que permet de le déduire son départ par chauffage.

On a vu, en effet, que les sérum chauffés à 56° ne réagissent pas comme ceux intacts en présence de la solution neutre 914 à 1 % ; il y a donc quelque chose de changé et ce ne peut être que le facteur acidité. Par l'action de la chaleur à l'air libre, il y a eu perte de CO^2 et transformation de l'acidité carbono-phosphatique ; CO^3 NAH, par exemple, sel chimiquement acide, devenant CO^3 NA^2 alcalin, un tel processus s'accomplit du reste, mais plus lentement, sans l'intermédiaire de la chaleur, par le vieillissement du sérum ; on a donc intérêt à opérer sur des sangs récemment récoltés, lorsqu'on désire mettre en jeu leur acidité maxima. L'alcalinité acquise par les sérum, à la suite du chauffage, inhibitrice de la précipitation, et la réactivation du pouvoir précipitant par addition de traces d'acide carbonique dissous établit nettement le rôle du facteur « *acidité sanguine* » en relation directe avec l'acidité carbonique ; de même l'addition de CO^2 à 100^{cc} de sérum frais dont on a une première fois épuisé le pouvoir précipitant relevant de son acidité par l'addition brusque de 1 pour cent de 914 en solution concentrée ; ce sérum ainsi traité et dont on a laissé sédimenter le complexe d'adsorption reprécipite encore par addition de CO^2. Ces faits permettent de comprendre ce qui se passe « in vivo ».

Lors de l'injection intraveineuse, la solution de « 914 » se trouvera en conflit avec une acidité sanguine plus marquée de celle des sérum « in vitro » et relevant de

la tension de CO^2 dans ce milieu (30 $^{m}/^{m}$ environ), condition que ne remplissaient pas les expériences in vitro mentionnées, dans lesquelles n'intervenait, d'autre part, la solution de 914 qu'à un titre faible (1 %), alors que ce dernier produit, dans la pratique courante, s'utilise en solution concentrée.

On conçoit donc que, dans ces conditions, les deux facteurs *(acidité intacte et sans cesse renouvelée, d'une part)*, concentration de la solution injectée d'autre part, aboutissent à une « *Colloïdalisation* » d'un tout autre ordre de grandeur que celle obtenue « in vitro » et ressemblant à celle de la solution alcaline de « 606 », dont la phénolicité s'exerce tout comme avec le « 914 » sous l'influence de l'acidité sanguine.

Le *choc protéinique*, déterminé par ces deux corps sous l'influence des mêmes facteurs, doit s'équivaloir sensiblement, de par ce fait que le premier, plus « phénolique » si l'on peut dire, s'injecte en liqueur étendue, alors que le deuxième, qui l'est moins, s'utilise en liqueur concentrée.

De plus, on entrevoit que, sous l'influence du facteur « acidité humorale », variable d'un individu à l'autre et chez le même sujet pour des causes physiologiques ou pathologiques *(fatigue, régime, jeûne, acidose, états fébriles, idiosyncrasie, etc., etc.)*, la perturbation colloïdale des albumines du sang puisse varier « proportionnellement à l'acidité de ce milieu et à la concentration de la solution injectée et finalement se traduire, non par un « *Complexe colloïdal d'adsorption* » diffusible sans incident clinique, mais par une précipitation du type : « *suspensoïde* » susceptible de s'emboliser dans les réseaux capillaires, ce qui donnerait à certains des

accidents immédiats des thérapeutiques salvarsaniques une explication d'ordre mécanique, telle que la concevait Fleig.

J'ai donc pensé qu'il serait intéressant d'étudier le titre « *Hémo-acidimétrique* » des sujets que G. Milian désigne très justement : *Les Intolérants* des arsénobenzènes auxquels pourrait alors s'appliquer l'assertion humoristique du Dr Marchal de Calvi :

« *L'Humanité tourne à l'aigre, la grande diathèse est l'acidisme.* »

pour vérifier si véritablement on peut établir une relation de cause à effet entre un titre hemo-acidimétrique élevé et la crise « *Nitritoïde* », par exemple.

La chose n'est guère facile à réaliser, à cause de l'imperfection des méthodes « Hemo-acidimétriques » et J. Gautrelet (loco citato p. 48) dit très exactement :

« Actuellement, vu l'insuffisance des procédés de dosage, aussi bien chimiques que physiques, de l'acidité vraie du sang, on en est réduit à ne pouvoir considérer que les seules variations de son alcalinité apparente. »

La méthode (hemo-alcalimétrique), indiquée par cet auteur (pages 60 à 64), modification de celle de Drouin, se prêterait à des recherches cliniques rapides en série et permettrait de suivre, à défaut de l'acidité, les variations de l'alcalinité apparente, pis-aller qui se complique de la cause d'erreur qu'a bien étudié R. Clogne (2)

(1) Cet auteur dans l'article cité plus haut, et au chapitre : Naissance du Para 606 dans l'organisme, a fort bien établi que dans le conflit des injections insuffisamment alcalines de 606 avec une basicité sanguine insuffisante, se trouvait le facteur principal des accidents cliniques tels que : Crise nitroïde, Apoplexie séreuse.

(2) R. Clogne. — Le dosage titrimétrique de l'alcalinité sanguine; influence des matières albuminoïdes sur ce dosage. Journ. Ph. et Ch., n° 2, 1920.

dans un travail récent, à savoir : Le rôle basique que jouent les albumines en présence de l'acide de titration, ce qui amène cet auteur aux conclusions suivantes :

« Les méthodes titrimétriques ne permettent point de doser l'alcalinité dans le sang ou le serum. Les variations trouvées dans les résultats sont plutôt fonction de la teneur du serum en albumine. En effet, si une partie de l'acide ajouté se combine aux bases alcalines minérales, une partie semble se fixer sur les albumines et cette partie qu'il n'est point facile d'évaluer fausse d'autant le résultat. »

Toutes ces difficultés analytiques compliquent singulièrement, comme on le voit, l'étude de la « *Colloïdoclasie Salvarsanique* » dans ses rapports avec les résultats hemo-alcali ou acidimétriques.

Pour le moment, je me résume en concluant que : les composés salvarsaniques introduits dans le sang y déterminent, de par leur phénolicité d'une part et l'acidité sanguine d'autre part, une perturbation d'ordre physico-chimique colloïdoclasique rentrant dans le cadre des phénomènes de choc étudiés par le Professeur Widal et ses élèves, aboutissant à la formation d'un « *Complexe colloïdal Proteino-Arsenophénolique* », véritable albumine hétérogène de formation intra-vasculaire. De par l'injection par la voie sanguine de ces médications, véritables réactifs des albumines en milieu acide, on crée avec une partie des protéiques du sang une « *spécifité de constitution nouvelle* » (1) susceptible de réagir ultérieurement avec la modification qui l'a produite et de déterminer le « *choc anaphylactique* ».

(1) E. Lambling, loco citato, p. 205 (Les facteurs chimiques de la spécificité des protéiques). — Etudie à ce point de vue les protéiques modifiés par les acides, les alcalis, le formol, l'iode, la nitration, la diazotation.

C'est là une explication simple, mais qui ne permet pas de saisir le pourquoi de l'absence de réactions « *dites anaphylactiques* » chez la plupart des sujets ; peut-être, l'étude du facteur « Acidité sanguine », poursuivie de façon systématique chez les intolérants éclaircira-t-elle quelque peu, complétée par la recherche des modifications de la formule sanguine (1) et des variations réfractométriques et troubles de la coagulabilité du sang des malades soumis aux thérapeutiques salvarsaniques (intolérants ou non), la question complexe des réactions aux Arsenobenzènes dans l'organisme (2).

A ces facteurs biologiques variables s'ajoute une difficulté nouvelle qui complique singulièrement la pathogénie des multiples réactions in vivo, c'est celle de la va-

(1) « A. Touraine. — (Revue de médecine, n° 2, 1920). La réaction de Wassermann en dehors de la syphilis. L'injection intraveineuse de néosalvarsan provoque toujours une hypoglobulie transitoire, qui peut aller jusqu'à 500.000 et 1 million (Langevin, Brulé et A.-P. Marie), et même donner dans 40 p. 100 des cas, une hematoporphyrinurie par hemolyse (Cavina).

(2) Devant l'affinité de cette fonction phénol pour les albumines, j'estime la recherche de précipitines dans le serum des sujets soumis aux thérapeutiques salvarsaniques, comme complètement illusoire, bien que Danysz « in : Transformation des Arsenobenzènes et leur action dans l'organisme (page 484, Ann. Ins. Pasteur, 31, 1917), dise : « Nous avons pu provoquer la formation d'un antiluargol, c'est-à-dire d'un anticorps qui précipite le luargol de sa solution in vitro ». La déduction logique qui découle à ce point de vue de mon étude de la phénolicité dans ses rapports avec le choc protéinique (formation du complexe colloïdal), montre clairement qui si l'organisme doit produire des anticorps, c'est non contre le médicament chimique injecté, mais contre ses propres albumines perturbées par ce dernier (Phénolicité), au sens physico-chimique du mot et devenues hétérogènes. La démonstration expérimentale en est a priori irréalisable.

riabilité de constitution et de propriétés physico-chimiques des dérivés « *Arsénoïques* » que l'industrie met entre les mains du thérapeute et que la difficulté et la complexité de leur préparation rendent très difficile à livrer sous une forme représentée par la constitution chimique centésimale et architecturale, type donc toujours la même. Les facteurs physico-chimiques variables étant : La solubilité et la couleur des solutions (certains échantillons donnent des solutions pour ainsi dire « colloïdales et présentant le phénomène de Tyndall), la présence possible de groupements sulfaminés NH-SO^3H (1), d'acétone, variations de la teneur en arsenic et en soufre (2), par rapport à la teneur théorique ; toxicité variable de par les réactifs employés dans la préparation de ces corps (alcool méthylique) (A. Kober), présence possible de dioxydiamino arsenobenzène dans des échantillons de son dérivé formaldehyde de sulfoxylique (3), d'amino oxyphenyl-arsenoxyde (4), etc., etc...

Comme on le voit, devant un tel ensemble de *facteurs variables, sujet injecté et médicament utilisé*, la pathogénie des accidents imputables à ces thérapeutiques reste un problème complexe difficile à éclaircir.

---

(1) The composition of Salvarsan. R.-G. Fargher et F.-L. Pyman (Journ. Chem. Soc., T. 117, 4, 1920).

M. P.-A. Kober : The preparation of arsenphenamin (Journ. Amer. Chem. Soc., page 442, 1919).

(2) Salvarsan et néosavarsan (The analyst., 1920, p. 83).

(3) A. Perutz : Essai du salvarsan et du néosalvarsan (Wiener Klinische Wochenschrift, 1919, p. 1009).

(4) M. H. Cousin : Moyen d'apprécier la qualité de l'arsenobenzol (Dosage de l'amino-oxyphenylarsenoxyde (Bul. Soc. Fr. Derm. et Syph., n° 6, 1920).

CHAPITRE III

Considérations Générales sur les Novarsenicaux dérivés de la Base "606"

De ces dérivés, la thérapeutique utilise, à l'heure actuelle :

Les Composés : Formaldehyde sulfinique R — NH-CH^2.OSONA ;

Les Composés : Formaldehyde surfonique R — NH-CH^2 OSOONA (1) ;

Les Composés : Phosphiniques, 2 POOH se reliant aux quatre aminogènes de 2 molécules de « 606 » Base.

Toutes ces chaînes latérales réductrices fixées aux aminogènes concourent à la stabilisation de la Base 606, dont elles ralentissent considérablement l'oxydation.

Les deux premières réduisent l'oxyhémoglobine (1), comme le réactif de Labat employé au Hemo-spectroscopie, d'une constitution chimique voisine.

(1) Le premier de ces corps est le 914 d'Erhlich, son homologue sulfonique (un oxygène en plus), d'usage courant depuis peu, a déjà été décrit par A. Mouneyrat en 1912. (Journal de Médecine interne, 10 fév. 1912). « De la toxicité des Arsenobenzènes ».

(2) Action des combinaisons arséno-aromatiques (606-914), sur l'hémoglobine du sang. R. Dalimier. (C. R., T. 156, 2, 1913). (D'après cet auteur l'hemolyse par le 914, est suivie de réduction de l'hemoglobine sous l'influence de la chaîne latérale).

Bien des fois, je me suis demandé, devant certains cas cliniques, s'il ne pouvait arriver que la réduction fût poussée par certains échantillons jusqu'au stade *Methemoglobine ;* je dois dire que j'en ai essayé plusieurs à ce point de vue, sans aucun résultat du reste, mais s'il était possible de démontrer, dans certains cas d'ictères salvarsaniques, que les Arsenos injectés aux malades fussent *méthémoglobinisants*, la pathogénie de l'ictère s'expliquerait simplement.

Je ne prétends pas qu'en ce cas la formation intiale de Methémoglobine serait à mettre uniquement sur le compte de la chaîne latérale, un autre facteur pouvant intervenir : celui de la position de la fonction amine dans la Base « 606 » elle-même.

Plusieurs amines aromatiques sont Methémoglobinisantes et le sont d'*autant plus* que la fonction *amine* est en *position 4* sur le noyau aromatique.

Dans le « 606 », type d'Erhlich-Hata ou « *3,3 diamino 4,4 dioxyarsénobenzène* », l'amine est en 3,3 et en 4,4 dans son *isomère* (1), *4,4 dioxyarsenobenzène*, il serait intéressant de connaître ce corps à ce point de vue et d'avoir plus de détails sur sa toxicité qui peut être différente de celle du corps type. On sait que des composés aromatiques de même constitution centésimale changent de toxicité de par le simple changement de position de la fonction amine ; c'est une fait connu de tous ceux qui ont étudié la toxicité des produits de transformation des explosifs (aromatiques nitrés) par l'organisme, que l'Amino[4] nitro[2] phénol dérivé de réduction in vivo du

(1) Cet isomère a une action thérapeutique beaucoup plus faible que celle du Salvarsan (Hugo Bauer : Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 48, 1579, 1915).

Dinitro-phénol n'est pour ainsi dire pas toxique, alors que son isomère (amino en position 4) l'est à doses relativement faibles.

J'ai choisi cet exemple à dessein, car ces corps, tout comme ceux étudiés ici, possédant un OH et un NH^2, sont éliminés en partie par les urines des ouvriers manipulant le Dinitrophénol dans les Poudreries, se décèlent par des Azo-réactions et se conjuguent dans l'organisme suivant un mécanisme qu'il est logique d'admettre pour la Base « 606 ».

Je laisse là ces considérants, sur lesquels je reviendrai par la suite pour essayer de débrouiller quel peut être le sort dans l'organisme des chaînes latérales des novarsenicaux.

La chaîne Formaldehyde sulfonique ou sulfite est, d'après E. Simon (1), isolément peu toxique, la toxicité :

« De HCHO se trouve affaiblie par fixation sur $SO^3 H^2$, après injection intraveineuse, ce sel est dissocié presque immédiatement et l'on retrouve HCHO dans le sang et dans l'urine, on trouve également dans cette dernière de l'hyposulfite et du formiate de soude. »

Est-ce à dire que cette même chaîne, fixée sur un NH^2 de la Base 606, a la même destinée ? J'ai toutes les raisons de le croire, un simple processus d'hydrolyse, comme il s'en accomplit dans l'organisme, y suffirait suivant la réaction : R - NH - $CH^2OSOONA$ + H^2O = R - NH^2 + HCOOH (acide formique) + SO^2NAH (hydrosulfite de Schutzemberger), qui n'a d'autre prétention que de représenter un état initial et un état final.

(1) E. Simon. — Destinée dans l'organisme du formaldehyde sulfite (oxyméthane sulfonate de soude), remarque sur son emploi thérapeutique (Biochem-Zeitschr., T. 65, p. 71, 106, 7, 1914), (Analyse de M. Tiffeneau in Bulletin Soc. Chim. Fr., T. 19, 20, p. 204, 1916).

La chaîne formaldehyde sulfinique, ayant dans sa constitution de l'hydrosulfite de soude, corps éminemment instable et variable, ne doit pas conserver « in vivo » une grande cohésion chimique ; pas plus que la chaîne POOH reliée à deux NH^2 (1) ; elles doivent être labiles, ce qui ramène toutes ces médications, quant à leur activité, à leur teneur en « Base 606 ».

Si l'odeur particulière, que connaissent bien les malades injectés avec le dérivé formaldehyde sulfinique et qu'ils perçoivent peu après l'injection, relève de la libération du formol de la chaîne, on peut conclure que la dissociation de cette dernière est extrêmement rapide « in vivo », mais la preuve en reste à faire. Je m'y suis essayé, ces derniers temps, en tâchant de caractériser le formol libéré, et je dois dire qu'aux doses où ce corps pourrait se trouver dans les liquides organiques, sa caractérisation certaine n'est pas facile et, pour l'heure présente, j'apporte non des certitudes, mais des probabilités.

Sur ce chapitre, je me résume donc, sans affirmer, en disant que, vu leur constitution chimique, il est très vraisemblable de considérer les chaînes latérales comme « *Labiles* » in vivo » et bien que, de ce fait, disparaîtraient les affinités parasitaires et le rôle « *Euthérapeutique* » que certains auteurs ont voulu leur attribuer, il n'en reste pas moins qu'elles présentent un grand intérêt, puisqu'elles confèrent à la Base 606 la solubilité directe dans l'eau et que, inhibitrices de la Phénolicité, elles permettent l'injection concentrée.

(1) J'ai pu constater que les solutions de dérivés phosphiniques, troublaient et précipitaient en milieu carbonique (CO^2 dissous), ce qui ne s'explique guère que par rupture de la chaîne d'avec la base-arséno.

On m'objectera que les différents dérivés de l'arsenobenzène, actuellement d'usage courant en France, présentent entre eux de grandes différences d'activité ; que tel corps, avec telle chaîne latérale, est mieux toléré et cicatrise plus vite les lésions que tel autre ; je ne saurais le contester, c'est là un fait objectif qui ne se discute pas.

Mais, restant sur le terrain chimique et bio-chimique où je me suis cantonné, je crois ne pas trop m'avancer en soutenant que : si les facteurs mentionnés plus haut, qui rendent variables la composition de ces dérivés (1), étaient éliminés et s'ils correspondaient (ce qui n'est pratiquement guère réalisable) exactement à leur formule chimique (centésimale et architecturale), leur activité thérapeutique serait la même par l'emploi de doses se correspondant quant à leur teneur en Base « Dioxydiaminoarsenobenzène ».

C'est de la sorte que je justifie l'assertion d'Unicité dans ses formes thérapeutiques similaires par leur constituant de base et ne différant que par l'élément solubilisant et réducteur surajouté à la fonction amine.

(1) Il ne s'agit que de ceux étudiés ici, il existe incontestablement et suffit pour cela de parcourir l'évolution de la Chimiothérapie, des chaînes En ou Dysthérapeutiques exagérant ou diminuant et l'activité thérapeutique et la toxicité, mais elles sont d'un tout autre ordre.

CHAPITRE IV

Essai sur le Métabolisme possible des Arsénobenzènes

Comme on l'a vu précédemment, tous ces composés : 606, 914, 1206, etc..., colloïdalisent dans le sang de par leur phénolicité : entre les deux extrêmes (coagulation par le 606 acide et colloïdalisation par le 914 neutre), il est logique de supposer toute une gamme d'intermédiaires, en ce qui concerne l'ordre de grandeur miscellaire du complexe d'adsorption « *Proteino-arséno ou novarsénophénolique* », dont la formation est sous la dépendance directe de facteurs variables : Phénolicité de la solution injectée, acidité sanguine, vitesse de l'injection et concentration, c'est-à-dire taux de dilution de la solution utilisée.

Ces différents facteurs, en se combinant, aboutiront à la formation d'un complexe colloïdal qui sera ou diffusible ou embolisant, en ce sens que l'ordre de grandeur des particules floculées alors trop élevé déclanchera l'embolie capillaire avec toutes ses conséquences.

Je laisse de côté ces faits cliniques pour aborder, par des raisonnements d'analogie et non hypothétiques, le métabolisme possible des arsénobenzènes que nous voyons dans le sang en un état colloïdal sous lequel ils ne peuvent s'éliminer, pas plus que sous la forme « 606

Base » qui précipite dans l'urine ; il faut donc qu'ils aient subi dans l'organisme des transformations telles qu'ils soient solubilisés pour être évacués par les voies bilaire et rénale.

Le sort des chaînes latérales des novarsenicaux, ainsi que celui du groupement arsénoïque, ayant été discutés plus haut, nous n'y reviendrons pas, de même que sur la fraction d'élimination tardive des arsenobenzènes injectés ; voyons quelle peut être la destinée de la fraction rapidement éliminée.

Nous avons vu que, dans le squelette architectural de la Base « *Diamino arsénophénol* », à laquelle reviennent in vivo toutes les thérapeutiques salvarsaniques, le noyau benzénique reliant des deux hexagones gardait toute sa cohésion, ainsi qu'en fait preuve le NH^2 diazotable. En cela, il se comporte comme tous les dérivés aromatiques.

« Il offre une résistance considérable à la rupture dans tous les dérivés aromatiques de structure différente. Nous voyons, en effet, que les transformations que subissent ces dérivés, par leur passage dans l'organisme, son représentés, ou bien par des combinaisons avec d'autres corps, ou bien par des oxydations qui portent, soit sur le noyau Benzénique lui-même, soit sur la chaîne latérale, mais qui n'altèrent pas l'intégrité de ce noyau (1). »

Pour ce qui est des Arséno-aromatiques qui nous préoccupent, nous avons vu l'oxydation se faire sur les « As » ; voyons maintenant quelles combinaisons peuvent se faire sur les fonctions Amine et Phénol qui constituent les pôles réactifs sur lesquels le foie pourra, tout comme pour d'autres amino-phénols, exercer son activité synthétique.

(1) Dr J. Amann. — L'origine et le sort des dérivés aromatiques dans l'organisme. Bulletin des Sciences Pharmacologiques, 1903, page 193.

On sait que les « Arsénos » se localisent volontiers dans le foie, dont le parenchyme a une affinité spéciale pour l'Arsenic et les corps aromatiques, dont la sécrétion biliaire élimine la majeure partie, « corps à fonction phénol *(Munk)*, acide salycilique *(Linossier)*, etc., amino-arséno-phénol, comme nous l'avons démontré.

Voyons donc comment le foie, laboratoire où se passent les réactions chimiques qui ont pour but de rendre inoffensives les molécules aromatiques toxiques, pourrait se défendre contre les molécules « *Arséno* » ou « *Arsiniques* », si l'on admet la scission et l'oxydation, par l'intermédiaire dans le cas de l'un ou l'autre de ces corps des fonctions : OH et NH^2.

Ici, je crois ne pouvoir mieux faire que d'emprunter au Pr A. Richud les vues qu'il a fort bien synthétisés sur cette question (1) :

« Bref, nous voyons que l'organisme se défend contre les corps chimiques toxiques en les engageant et cela par l'intermédiaire de leurs groupements fonctionnels COH, NH^2, CO^2H, dans les combinaisons, soit du type éther sulfurique ou éther glycuronique, soit du type amide (CO-NH), par combinaison avec le glycocolle, soit du type uramido ou uréique. »

Comment donc démontrer qu'il en est ainsi pour la fraction d'élimination rapide des Arsénobenzènes, ces corps offrant au processus de désintoxication les deux groupements fonctionnels nécessaires ? La chose n'est pas facile et, à défaut de précision, je vais tracer le programme d'étude que j'ai commencé et que je poursuis dans l'espoir de la résoudre.

J'ai essayé d'appliquer à l'étude du dérivé «*Uraminé*», forme sous laquelle pourraient s'éliminer les Arsenoben-

(1) A. Richaud. — La Chimiothérapie. Presse Médicale, 4 septembre 1920.

zènes par l'intermédiaire de leur fonction amine (R — NH - CO - NH^2), une technique que j'avais déjà employée pour l'Amino^2 nitro^4 phénol, dans le Laboratoire de recherches toxicologiques de la Poudrerie du Bouchet.

Ce dernier toxique se rencontre couramment dans les urines des ouvriers manipulant le Dinitrophénol, dont il est le produit de réduction par l'organisme et possède, de ce fait, les fonctions OH et NH^2 comme la Base «606».

Cet amino^2 nitro^4 phénol, de même que l'acide picramique (amino^2 dinitro 4, 6, phénol) produit de la réduction « in vivo » de l'acide picrique, se décèle dans les urines en petite quantité à l'état libre (NH^2 diazotable) ; mais surtout chez les individus de parfaite intégrité organique (1) :...

« Sous la forme d'une combinaison telle que les groupements NH^2 ne soient plus libres. Cette combinaison se détruit par hydrolyse, soit spontanément et lentement, soit rapidement par un chauffage au bain-marie, en présence d'acide sulfurique dilué ; après hydrolyse, ces amino-nitro-phénols réapparaissent avec les propriétés que leur confèrent le ou les groupements aminés qu'ils possèdent. »

Ces corps étaient mis en évidence par l'azo-réaction de Derrien (2) d'une sensibilité de l'ordre du

(1) Dr Guerbet. — L'expertise chimique dans les Cas d'Intoxication par le Dinitrophénol, 1918.

(2) L'Azoréaction de Derrien est obtenue en diazotant un amino-nitro-phénol, en copulant le diazoïque formé avec une solution ammoniacale de naphtol B, enfin en dissolvant dans l'éther le colorant azoïque violet formé ; je l'ai appliqué à la recherche des Amino-arséno-phénols et j'ai pu remarquer que, dans ce cas, la copulation du diazo au naphtol B donne de moins bons résultats que celle à la Résorcine.

1/1.000.000 avec laquelle on trouvait en diazotant l'urine brute une réaction faible, alors qu'après hydrolyse et avec le même volume d'urine, la réaction colorée (violette) pouvait être 10 à 20 fois plus intense.

Ce fait signifiait que ces aminophénols s'éliminaient sous une forme telle que l'NH^2, primitivement bloqué, non diazotable, ne le devenait qu'après hydrolyse et départ d'une chaîne latérale *(type Uraminé NH - CO - NH^2, opinion du Pr Derrien, de Montpellier)*, chaîne synthétique désintoxicante.

Par raisonnement de similitude chimique pouvant entraîner le même métabolisme, j'ai appliqué ces techniques à l'étude des produits d'élimination des Arsénobenzènes et j'ai pu constater par l'Azo-réaction d'Abelin modifiée, que dans les urines des premières mictions se trouvait un NH^2 diazotable, les novarsénicaux avaient donc perdu de leur chaîne latérale, et ne l'avaient pas remplacée par une autre plus désintoxicante du type « *Uraminé* », par exemple. Je dois ajouter que l'hydrolyse, dans les conditions où je l'appliquais aux Amino-nitro-phénols, ne m'a rien donné de précis, peut-être non parce qu'il n'existe pas une combinaison « Uraminée », mais par suite de la fragilité dans ces conditions de la molécule « Arsénobenzène ». La question reste donc en suspens de savoir si l'organisme, ou plus exactement le foie, greffe une chaîne latérale hydrolysable sur la fonction amine de ce corps. L'Azo-réaction, après hydrolyse, ne m'a rien appris jusqu'à présent sur ce sujet qui, vu son intérêt tant physiologique que clinique, continue à faire l'objet de mes recherches.

Nous ne sommes donc guère éclairés du côté des phénomènes de conjugaison par l'intermédiaire de la fonc-

tion amine, mais il reste la fonction OH qui peut devenir *phenyl sulfate ou phenyl glycuronate*, comme cela a lieu in vivo pour la plupart des dérivés phénoliques ; sur ce point, non plus, je n'apporte aucune précision.

J'ai cependant pu constater que, dans le sang d'individus ayant reçu la veille une injection d'Arséno et n'ayant ingéré aucun corps à fonction phénol, tels que les Salycilates, on pouvait mettre en évidence un OH libre par l'action du Perchlorure de fer, tout comme avec des solutions étendues d'Arsénobenzènes (1).

Par cette technique, qui m'a donné des résultats dans le sang, je n'ai pu obtenir grand'chose avec les urines ; j'en essayerai donc l'application sur celles d'animaux injectés avec de très fortes doses d'Arsénobenzènes, pour caractériser la fonction phénol et, de deux choses l'une, ou elle sera libre et on aura la réaction colorée, ou bloquée, pour en ce cas la faire réapparaître après hydrolyse des combinaisons sulfuriques ou glycuroniques, et ayant ensuite établi une bonne technique, l'appliquer aux urines d'individus ayant reçu des doses de 0,75, 0,90 et même à la bile, bien que la présence des pigments oxydables de ce dernier milieu rende la recherche très problématique par des réactions colorées.

J'incline à croire que ce doit être sur la *fonction phénol que doivent porter les phénomènes de conjugaison ;* il est nécessaire qu'elle soit bloquée et, à l'appui de cette opinion, je rappelle que la phénolicité étant le facteur

(1) La coloration est plus visible, si on coagule les albumines en même temps. J'ai utilisé, dans ce but, le réactif de Fouché : Perchlorure de fer, 1cc + Acide Trichloroacétique au 1/5e, 20 cc ; par son action, le Coagulum, primitivement blanc, devient en quelques instants violet. Soumis à la réaction de B. W., les sérum que j'ai vu ainsi se colorer ont un pouvoir empêchant.

initial d'insolubilisation « in vivo » comme « in vitro » de la Base « 606, il faut donc; pour que l'élimination se fasse, qu'elle ait perdu ses *propriétés réactives vis-à-vis des albumines* qu'elle rencontre partout dans l'organisme, ce qui sera possible sous des formes solubles, telles que Phenyl Sulfate ou Glycuronate.

On saisit tout l'intérêt clinique qu'il y aurait à pouvoir surveiller les actions biochimiques de synthèse que l'organisme doit normalement effectuer sur la molécule aromatique « Arsénobenzène » pour s'en débarrasser ; ce n'est pas trop s'aventurer que de supposer que tous individus de même que pour les amino nitro phénols ne réagissent pas de la même manière, et sans doute aurait-on, par une étude biologique poursuivie dans ce sens, quelques éclaircissements sur des points de clinique qui s'entremêlent, tels que « Ictères par Salvarsanothérapie ou Syphilis » ; les méthodes chimiques respectant l'architecture moléculaire des dérivés arséno-aromatiques éliminés pour en détacher ensuite les groupements fonctionnels désintoxicants surajoutés par l'organisme, et les caractériser, nous donneront, une fois mises au point, plus de conclusions pratiques sur les actions réciproques qui s'exercent entre la molécule « Arsénobenzène » et l'organisme que les méthodes de la Toxicologie qui, détruisant la matière, ne permettent pas d'en saisir les processus vitaux.

CONCLUSIONS

I.— L'activité spirillicide in vitro au 1/3.000.000 des composés aromatiques arsenicaux à système *arsenoxyde*, autorise à admettre le passage in vivo à cet état d'une fraction « *extrêmement faible* » des *arsénothérapies* de la *syphilis*, ayant pour constituant fondamental la Base « *Dioxydiaminoarsenobenzène* inactive in vitro.

II. — Cette Base caractérisée par le système « Trivalent *arsenoïque* » représentant l'optimum thérapeutique actuel en matière d'organo-arsenicaux, agirait sur le tréponème sous la forme hypertoxique : *Amino oxy phenyl arsenoxyde*.

III. — Une telle transformation du groupement « *arsenoïque* » ne peut se faire qu'après rupture de la double liaison arsenicale reliant les deux hexagones benzéniques fondamentaux de la Base « *Dioxydiaminoarsenobenzène* ».

Par cette rupture, l'Arsenic, relié au noyau aromatique par une seule valence, se trouve avoir quatre valences à satisfaire pour se mettre en état d'équilibre chimique sous la forme « *arsinique* » (système pentavalent).

Pour arriver à cet état final, l'Arsenic passera par le système Trivalent « *Arsenoxyde* », suivant la progression schématique ci-après :

R-As=As-R	par rupture =	2 (R-As=)	2 (R-As=O)	2 (R-As=O) — OH / — OH
Système trivalent arsénoïque non spirillicide et peu toxique		arsenic en instabilité chimique	système trivalent arsenoxyde spirillicide et hypertoxique	système pentavalent non spirillicide, peu toxique

Suivant des vues théoriques, le système « Arseno-xyde », provenant des Arsénobenzènes, doit exercer une action élective au contact des constituants protoplasmiques du Tréponème *(Arsenocepteurs Trivalents d'Erhlich)* ?

IV. — De par la présence de la fonction « *Phénol* » dans leurs molécules, les *Chimiothérapies* du type *(Dioxydiaminoarsenobenzène)* et ses dérivés avec chaînes latérales, injectées par la voie intra-veineuse, « *colloïdalisent* » dans le sang, sous la forme d'un *Complexe colloïdal Proteino arseno* ou *Novarsenophénolique*.

La formation de ce complexe dans le milieu humoral y détermine une perturbation d'ordre *physico-chimique*, une « *Colloïdoclasie* » d'autant plus intense que le produit injecté est plus acide, ou que le titre Hemo-acidimétrique est plus élevé.

Le conflit, qui s'établit entre ces médicaments de par leur *Phénolicité* d'une part, et l'*Acidité humorale* d'autre part, donne aux accidents immédiats de ces thérapeutiques une pathogénie d'ordre mécanique.

V. — Les accidents dits « *Anaphylactiques* », consécutifs à une injection, se comportant comme *déchaînante*, relèvent non de la molécule Arsenobenzène, mais des modifications physico-chimiques que sa phénolicité fait subir au Colloïdes protéiniques du sang.

Une fraction de ces derniers, modifiée lors des injections antérieures, par son passage à l'état de Complexe Protéino-Phénolique d'adsorption, représente une albumine hétérogène de formation intra-vasculaire, *un antigène*, susceptible de réagir avec la modification qui l'a produite sous l'influence de facteurs qui restent à déterminer.

VI. — Les phénomènes que l'organisme peut effectuer sur la molécule *Dioxydiaminoarsenobenzène* par conjugaison pour la libérer de son complexe protéinique, la désintoxiquer et l'éliminer sous une forme soluble ayant perdu sa phénolicité, doivent se faire par l'intermédiaire des oxydriles phénoliques sous les formes : phenyl-sulfates ou glycuronates, formes sous lesquelles l'organisme élimine les composés à fonction phénol. La fonction *Amine* restant libre et diazotable, élimine l'hypothèse d'une combinaison « *Uraminée* ».

VII. — L'action thérapeutique des dérivés de la Base (606), types : Formaldehyde sulfinique ou monométhylène sulfoxylate (914) ; Formaldehyde sulfonique, phosphinique. etc., chaînes latérales « *Labiles* » in vivo, se rapporte à leur teneur en Base (606) seule active, et leurs chaînes de constituants manifestement inactifs par eux-mêmes, jouent uniquement un rôle réducteur et stabilisant qui ralentit l'oxydation de la base active et diminue la phénolicité, ce qui permet leur emploi en liqueur concentrée.

Le Président de Thèse :

E. JEANSELME.

Imp. du *Progrès du Nord*, 27, rue de Béthune, Lille.